

論文審査結果の要旨

学位申請者氏名：端田 寛子

論文題目：健康食品の科学的根拠に基づく利用に向けたレギュラトリーサイエンス研究
—健康食品の安全性の調査研究とハーブサプリメントの安全性評価—
(Regulatory science research for the use of health foods based on scientific evidence —
Research on the safety of health foods and safety evaluation of herbal supplements)

研究の背景と目的

食品の 3 次機能として食品成分の生体調節作用が注目され、さまざまな食品が健康の維持・増進に活用されている。日本国内では、保健機能食品として機能性表示が認められている食品が利用できる。すなわち、栄養機能食品、特定保健用食品および機能性表示食品など科学的な根拠に基づいて機能性や安全性が担保された保健機能食品が流通している。その他に根拠法のない「いわゆる健康食品」としてさまざまな健康食品が流通している。このような状況下で、一部の健康食品の安全性と有効性が科学的に適切に評価されているか懸念されている。そこで本論文では、国内で流通している健康食品に含まれる各食品成分に関する安全性及び有効性の評価を行うことによって、栄養機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品および「いわゆる健康食品」の各区分間の安全性・有効性の差異を明らかにすることが目的の一つとなっている。

「いわゆる健康食品」にはその安全性・有効性の科学的根拠が十分に確認されていないものがあると考えられるが、健康被害を未然に防止するため科学的な情報を提供する必要がある。特に、ハーブサプリメント類には問題が多いことが指摘されており、各個別の製品毎の的確な安全性評価が望まれている。そこで、本論文では、肝臓シトクロム P450 の発現に対する影響を指標とした安全性評価法についてバターバー製品を用いてその有効性を検証することが第二の目的とされている。

本論文は 4 つの章から構成されている。第 1 章は序論となっており、本論文の背景と目的が的確にまとめられている。第 2 章は日本で流通している健康食品成分の安全性と有効性の調査研究について記載されている。第 3 章では、肝臓シトクロム P450 の発現に対する影響を指標とした安全性評価法について記載されている。第 4 章は本論文の総括となっており本研究の結果が簡潔にとりまとめられている。ここでは、本論文の核心となる第 2 章及び第 3 章についての要約と評価を以下に述べる。

第 2 章

(要約)

日本国内で流通している健康食品に含まれる各関与成分に関して **Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD)** に記載されている安全性と有効性の情報に基づき、安全性評価点と有効性評価点を割り当てた。栄養機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品、および「いわゆる健康食品」等の各区分についてその関与成分の評価点についてノンパラメトリック検定を行い安全性・有効性の区分間での差異を解析した。

NMCD 未収載の成分数は、特定保健用食品で有意に高かった。栄養機能食品の安全性、有効性、および総合評価の点数は、他の区分より有意に高く、特定保健用食品と栄養機能食品・特定保健用食品以外の「日本で人気の高い健康食品」の2つの区分間には有意差は認められなかった。また、「日本で人気の高い健康食品」の区分の中では、機能性表示食品は保健機能食品を除いた他の食品と比べ評価が高く、栄養機能食品と特定保健用食品の売上高と有効性・総合評点の間に強い正の相関が認められた。

(評価)

食による健康の維持・増進には多くの人々が関心を寄せている。特に高齢社会となった日本では個人的にも社会的にも健康寿命をいかに確保するかが大きな課題となっている。このような中で食品の3次機能である生体調節作用が注目され、さまざまな健康食品が流通している。保健機能食品として法制度の整備が進められてきたが、なお、健康食品のなかには有効性や安全性が科学的に確認されていないものが少なくない。このような状況のもとで、国内で流通する健康食品の有効性や安全性の現況を客観的手法で明らかにすることが望まれる。

本研究では **Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD)** に記載されている食品成分の科学的情報に基づいて、日本国内で流通している健康食品に含まれる成分の評価が行われた。その結果、食品の区分毎の有効性および安全性の差異を客観的に明らかにしたことは極めて意義が高いと考える。また、国の基準を満たす栄養機能食品や審査・承認された特定保健用食品の安全性・有効性が高いことを客観的に検証した点も高く評価される。

第3章

(要約)

3種類のバターバー製品をそれぞれラットに8日間にわたって胃内投与を行う動物実験を行った。摘出した肝臓について、薬物代謝酵素シトクロム P450 の種々の分子種の発現に対するバターバー投与の影響を調べた。投与量は食品添加物の安全性評価法を参考にして決めた。すなわち、食品添加物の1日摂取許容量は最大無毒性量の1/100に設定されることから、バターバーの推奨目安量の100倍をラットに投与した。2種類のバターバー油性製品の投与は肝相対重量を増加させ、CYP2B 及び CYP3A1 の mRNA の発現を増加させた。また、雄ラットでのみ腎近位尿細管上皮細胞に $\alpha 2\mu$ -グロブリンの蓄積をもたらした。油性製品と

異なり粉末製品には上記のような顕著な影響は見られなかった。油性製品投与による上記 mRNA の発現増大は雌ラットでより顕著であった。ラットの CYP2B 及び CYP3A1 はヒトの CYP2B6 及び CYP3A4 に対応し、後者は多数の医薬品の代謝に関与する。したがって、バターバーによるこれらの遺伝子発現の亢進は医薬品の薬効変調や生体異物代謝活性化による有害作用の可能性を示している。個々のハーブサプリメント製品に対する安全性評価に本研究で用いた手法が実効性をもつことが検証された。

(評価)

根拠法のない「いわゆる健康食品」としてさまざまな食品が流通しており科学的根拠に基づいた安全性・有効性の情報提供は一般消費者の健康被害を防止する上で極めて重要な課題である。特にハーブサプリメントなどでは多様な植物二次代謝産物が含まれており、複数の成分が複合的に作用する可能性がある。また、未知の物質の関与も考えられる。このような場合、成分分析のみでは安全性の評価は十分とは言えない。したがって、個々の製品そのものの安全性を調べる必要がある。本研究のように、肝臓の薬物代謝酵素の発現レベルを指標とした比較的短期間の投与試験によって、一定の安全性評価が可能になることを示した本研究の価値は極めて高いと評価される。また、バターバーの肝障害リスクが指摘されておりそのメカニズムが不明であったが、本研究ではそのメカニズム解明に役立つ重要な知見が得られており、今後の展開が期待される。

本研究では、上記のように調査研究によって日本で流通している健康食品のカテゴリー間の安全性・有効性の差異を明らかにしている。また、安全性が懸念されるハーブサプリメントであるバターバー製品の安全性を肝臓 CYP mRNA の発現から評価することによって製品毎の実効的な評価が可能であることを明らかにしている。

以上より、審査委員会は、研究課題としての学術的重要性、研究手法の妥当性、分析・考察の深さ的確性、さらに、独創性について審査した結果、本論文はすべてにおいて高く評価でき、博士論文としての要件を十分に満たしているものと全員一致で判断した。